



ORIGINAL

Niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 en pacientes con esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago. Estudio longitudinal



Hugo Uchima^a, Angella Da Fieno^a, Araceli Bonilla^a, Jordana Melo-Borges^a, Cristina Sánchez-Montes^a, Míriam Cuatrecasas^{b,c,d}, Henry Córdova^{a,c}, Ignasi Elizalde^{a,c,d}, Natalia Rakislova^b, Jordi Gratacós-Ginès^a, Carolina Bayarri^a, Gherzon Casanova^a, Àngels Ginès^{a,c,d}, Josep Llach^{a,c,d}, Francesc Balaguer^{a,c,d} y Glòria Fernández-Esparrach^{a,c,d,*}

^a Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c IDIBAPS. CIBEREHD, Barcelona, España

^d Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

Recibido el 30 de mayo de 2022; aceptado el 19 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Esófago de Barrett;
Adenocarcinoma
esofágico;
IGF-1;
IGFBP-3

Resumen

Antecedentes: El esófago de Barrett (EB) es una entidad con una progresión histológica a malignidad conocida. Los factores de crecimiento insulínico (IGF, de insulin-like growth factor) están involucrados en la carcinogénesis asociada a la obesidad y se han asociado con el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer.

Objetivos: Evaluar los niveles serológicos de IGF-1 e IGFBP-3 en pacientes con EB y adenocarcinoma de esófago.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de pacientes con EB y adenocarcinoma de esófago explorados con gastroscopia entre septiembre 2012 y diciembre 2015 a los que se realizó una extracción de sangre para la determinación de IGF-1 e IGFBP-3. Se incluyó un grupo control.

Resultados: Se incluyeron 116 pacientes: 36 controles, 62 con EB (42 sin displasia y 20 con displasia) y 18 con adenocarcinoma. El IGF-1 y la ratio molar IGF-1/IGFBP-3 presentaron un aumento progresivo en los grupos con EB y adenocarcinoma comparado con los controles (IGF-1: $135,55 \pm 66,07$ ng/ml; $148,33 \pm 81,5$ ng/ml; $108,19 \pm 46,69$ ng/ml, respectivamente; $p = 0,049$) (ratio molar: $0,23 \pm 0,91$; $0,29 \pm 0,11$; $0,19 \pm 0,06$, respectivamente; $p = 0,001$), sin diferencias entre los diferentes grados histológicos. Cincuenta y cuatro de los 65 pacientes con EB fueron seguidos durante una mediana de 58,50 meses (12-113) y 11 de ellos (20,4%) presentaron progresión a displasia de bajo grado ($n = 8$) o displasia de alto grado/adenocarcinoma ($n = 3$), sin encontrar diferencias en el sistema IGF comparado con los que no progresaron.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mgfernand@clinic.cat (G. Fernández-Esparrach).

Conclusiones: Los pacientes con EB y adenocarcinoma esofágico presentan cambios en el sistema IGF aunque los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 no se correlacionan con la progresión histológica del EB.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Barrett's esophagus;
Esophageal
adenocarcinoma;
IGF-1;
IGFBP3

Serological levels of IGF-1 and IGFBP-3 in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Longitudinal study

Abstract

Background: Barrett's esophagus (BE) is an entity with a known histological progression to malignancy. The insulin-like growth factor (IGF) system is involved in the carcinogenesis through obesity-related mechanisms that include IGF and it has been associated with several types of cancer.

Objectives: To evaluate the serological levels of IGF-1 and IGFBP-3 in patients with BE and esophageal adenocarcinoma.

Patients and methods: Prospective study of patients with BE and esophageal adenocarcinoma who underwent upper endoscopy between September 2012 and December 2015. A baseline determination of IGF-1 and IGFBP-3 was performed. We included a control group of patients without BE.

Results: One hundred sixteen patients were included: 36 controls, 62 with BE (42 without dysplasia and 20 with dysplasia) and 18 with adenocarcinoma. IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio showed a progression to high levels in BE and adenocarcinoma than in controls (IGF-1: 135.55 ± 66.07 ng/ml, 148.33 ± 81.5 ng/ml, 108.19 ± 46.69 ng/ml, respectively; $P = .049$) (molar ratio: 0.23 ± 0.91 , 0.29 ± 0.11 , 0.19 ± 0.06 , respectively; $P = .001$), without differences between the histological types of BE. Fifty-four out of the 65 patients with BE were followed up (median of 58.50 months, range 12–113) and 11 of them (20.4%) presented progression to low-grade dysplasia ($n = 8$) or high-grade dysplasia/adenocarcinoma ($n = 3$), without differences in the IGF system compared with patients without progression.

Conclusions: Patients with BE and esophageal adenocarcinoma have changes in the IGF system although the serological levels of IGF-1 and IGFBP-3 do not correlate with histological progression of BE.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El esófago de Barrett (EB) es la presencia de metaplasia intestinal en sustitución del epitelio escamoso normal del esófago distal. El EB es una afección premaligna con una secuencia bien conocida de cambios histológicos que pueden progresar hacia el adenocarcinoma pasando por la displasia de bajo grado (DBG) y la displasia de alto grado (DAG). Cuando se detecta la presencia de DAG, el riesgo de transformación maligna es de alrededor del 16-59% en 5 años, mientras que el riesgo de progresión a adenocarcinoma es del 0,3% por año cuando no hay displasia¹⁻³. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan realizar vigilancia endoscópica con toma de biopsias a intervalos regulares^{4,5}. Sin embargo, es bien conocido que el grado de cumplimiento de las recomendaciones es variable y la utilidad de las biopsias endoscópicas es limitada^{6,7}. Por ello, son necesarios métodos más precisos para identificar a los pacientes con EB con mayor riesgo de progresión maligna para poder establecer medidas de prevención efectivas.

Por otro lado, la incidencia del adenocarcinoma esofágico ha aumentado en los países desarrollados en los últimos

años^{8,9}, habiéndose atribuido este incremento a la obesidad y a los cambios metabólicos derivados del exceso de peso, incluso independientemente de la existencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) debido a la existencia de un mecanismo molecular para la carcinogénesis asociada a obesidad que conduce al desarrollo de resistencia a la insulina¹⁰⁻¹². El aumento en los niveles de insulina promueve la carcinogénesis al estimular la producción del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) e inhibir la producción de proteínas de unión al IGF-1 (IGFBP-1 e IGFBP-3) con el efecto neto de aumento en el IGF-1 biodisponible, el cual activa vías que participan en la proliferación de tejidos pues es un potente estimulador de la mitogénesis¹³⁻¹⁵. Así, por ejemplo, ya ha sido demostrada la existencia de una asociación entre niveles de IGF-1 y cáncer de próstata, colorrectal y mama en mujeres premenopáusicas^{14,16}.

La asociación de niveles circulantes de biomarcadores relacionados con la obesidad y el riesgo de EB y adenocarcinoma de esófago ha sido estudiada previamente, aunque se han obtenido resultados no concluyentes y a veces contradictorios¹⁷⁻²¹. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar los niveles serológicos del complejo IGF en pacientes

con EB en diferentes estadios histológicos y adenocarcinoma de esófago y estudiar si existe una correlación entre estos biomarcadores y la progresión histológica.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de EB y adenocarcinoma de esófago mediante endoscopia y confirmación histológica en el Hospital Clínic de Barcelona en el periodo de septiembre de 2012 a diciembre de 2015 y con seguimiento hasta marzo de 2022. Se incluyó un grupo control constituido por pacientes sin estas patologías a los que se realizó una gastroscopia por otros motivos durante el mismo periodo. Los pacientes aceptaron participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic con referencia 2012/7217.

El único criterio de exclusión fue la existencia de una neoplasia diferente a un adenocarcinoma esofágico en el momento de la inclusión.

Endoscopia

Las endoscopias se realizaron por endoscopistas expertos bajo sedación profunda controlada por un anestesiólogo. Los endoscopios utilizados fueron de alta definición Olympus (GIF HQ190 o GIF 180 Olympus Corporation, Japón). El criterio diagnóstico de EB utilizado fue el de la American College of Gastroenterology (ACG) y de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE)^{4,5} que exige la presencia de mucosa de aspecto gástrico en el esófago distal con biopsia demostrativa de metaplasia intestinal. Se utilizaron técnicas de cromoesndoscopia tanto digital (*Narrow Band Imaging* o NBI) como convencional (ácido acético) así como *Near Focus* para valorar el patrón mucoso y vascular. El EB se clasificó en función de su longitud endoscópica según la clasificación de Praga. Las biopsias se obtuvieron siguiendo el protocolo de Seattle: biopsias de los 4 cuadrantes y cada 1-2 cm, a lo largo de la extensión del posible epitelio columnar. Las biopsias fueron procesadas por la técnica estándar y revisadas por un anatomopatólogo independiente, que no conocía los resultados serológicos, clasificando la displasia según la clasificación de Viena.

Posteriormente, se realizó un seguimiento endoscópico a indicación por el médico de referencia.

Análisis de sangre

A todos los pacientes se les realizó una extracción sanguínea en el momento de la endoscopia basal. Las muestras se centrifugaron y se extrajo el suero que fue conservado a -80° en el banco de muestras del IDIBAPS. La medición de IGF-1 e IGFBP-3 se realizó con la técnica de ELISA. Según la referencia de nuestro laboratorio el rango de valores normales de IGF-1 fueron de 34-128 ng/ml y los de IGFBP-3 fueron de 0,7-2,3 ug/ml. Para valorar la biodisponibilidad de IGF-1, se calculó la ratio molar IGF-1/IGFBP-3 con la fórmula $[\text{IGF1 (ng/mL)} \times 0,13] / [\text{IGFBP-3 (ng/mL)} \times 0,035]$. Para calcular la cantidad de IGFBP-3 se usó la diferencia molar con la fórmula $(\text{IGFBP-3}) - (\text{IGF-1})^{22}$.

Análisis estadístico

Las variables continuas están expresadas como media \pm desviación estándar y rango. El análisis univariado se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y t de Student para las variables categóricas y continuas, respectivamente. Las comparaciones múltiples se realizaron mediante la prueba ANOVA. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el software estadístico SPSS (versión 25.0).

Resultados

Se incluyeron un total de 116 pacientes: 36 controles, 62 con EB (42 sin displasia, 18 con DBG y 2 con DAG) y 18 con adenocarcinoma. Dieciséis de los pacientes con EB eran de nuevo diagnóstico y ninguno de los que estaba en seguimiento había recibido ningún tratamiento endoscópico previamente. En los pacientes con EB se realizó una media de $10,7 \pm 8,9$ (2-42) biopsias. Los pacientes con EB tenían una media de edad de $58,69 \pm 12,04$ años y consumían más inhibidores de la bomba de protones (85,48%) y tenían mayor prevalencia de hernia de hiato (45%) que el grupo control (61,1% y 11,11%, respectivamente) y pacientes con adenocarcinoma (38,89% y 16,67%, respectivamente) ($p = 0,000$ y $0,019$, respectivamente). Además, en los pacientes con EB y adenocarcinoma predominó el sexo masculino (controles: 61,11%, EB: 84,65% y adenocarcinoma: 94,44%; $p = 0,013$). Los pacientes con EB no presentaron diferencias entre ellos según tuvieron o no displasia, excepto que la extensión fue mayor en el grupo con displasia [(extensión circunferencial no displasia: $1,36 \pm 2,29$ cm, displasia: $3,35 \pm 3,67$ cm; $p = 0,048$; y extensión máxima no displasia: $3,37 \pm 2,72$ cm, displasia $5,3 \pm 3,47$ cm; $p = 0,032$). La edad de los pacientes con EB y displasia ($62,7 \pm 11,43$) tuvo una tendencia a ser mayor que la de los que no tenían displasia ($59,67 \pm 11,98$ años; $p = 0,07$). Las características de los pacientes se describen en las tablas 1 y 2.

Los niveles séricos de IGF-1 aumentaron globalmente en los grupos con patología, aunque no fueron diferentes entre EB ($135,55 \pm 66,07$ ng/ml) y adenocarcinoma ($148,33 \pm 81,50$ ng/ml; $p = 0,733$) ni cuando comparamos EB y adenocarcinoma con los controles ($108,19 \pm 46,69$ ng/ml; $p = 0,104$ y $p = 0,077$, respectivamente). En el caso de la ratio molar IGF-1/IGFBP-3, aunque también hubo un aumento global, solo fue significativo entre el grupo adenocarcinoma ($0,29 \pm 0,11$) comparado con los controles ($0,19 \pm 0,06$; $p = 0,001$). Contrariamente, la diferencia molar (IGFBP-3)-(IGF-1) disminuyó progresivamente con la patología más avanzada, siendo las diferencias significativas entre los pacientes con adenocarcinoma ($46,09 \pm 14,53$) y EB ($57,33 \pm 17,47$; $p = 0,029$) y controles ($57,67 \pm 14,49$; $p = 0,039$) (tabla 1, fig. 1).

Dentro del grupo con EB, los valores del sistema IGF no fueron diferentes entre los pacientes con EB sin y con displasia (tabla 2).

Los pacientes con EB y DAG y con adenocarcinoma fueron tratados en el momento del diagnóstico con la técnica más apropiada (endoscópica o quirúrgica) y fueron excluidos del seguimiento. De los 60 pacientes sin displasia o DBG, 5 se perdieron sin realizarse ninguna endoscopia posterior

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con EB, grupo control y adenocarcinoma

| | Control n = 36 | EB n = 62 | Adenocarcinoma n = 18 | p |
|--|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Edad, años; media \pm DE (rango) | 59,67 \pm 13,82 (32-82) | 58,69 \pm 12,04 (34-85) | 60,78 \pm 14,14 (28-86) | 0,819 |
| Sexo, H; n (%) | 22 (61,11) | 50 (84,65) | 17 (94,44) | 0,013 |
| IMC, kg/m ² ; media \pm DE (rango) | 27,49 \pm 4,93 (19,7-37,9) | 26,74 \pm 3,77 (17-39,2) | 25,70 \pm 3,342 (19,1-32) | 0,315 |
| Uso de IBP; n (%) | 22 (61,1) | 53 (85,48) | 7 (38,89) | 0,000 |
| Diabetes; n (%) | 7 (19,44) | 8 (12,9) | 2 (11,11) | 0,622 |
| Glucosa, mg/dL; media \pm E (rango) | 110,19 \pm 32,63 (65-219) | 103,42 \pm 20,77 (78-181) | 105,39 \pm 26,75 (83-185) | 4,555 |
| Síntomas de ERGE; n (%) | 16 (44,44) | 26 (41,94) | 9 (50) | 0,600 |
| Hernia de hiato; n (%) | 4 (11,11) | 27 (45) | 3 (16,67) | 0,019 |
| IGFBP-3 (ng/mL) | 2049,44 \pm 506,96 | 2141,61 \pm 600 | 1867,78 \pm 541,70 | 0,191 |
| IGF-1 (ng/mL) | 108,19 \pm 46,69 | 135,55 \pm 66,07 | 148,33 \pm 81,50 | 0,049* |
| Ratio molar | 0,19 \pm 0,06 | 0,23 \pm 0,91 | 0,29 \pm 0,11 | 0,001** |
| Diferencia molar | 57,67 \pm 14,49 | 57,33 \pm 17,47 | 46,09 \pm 14,53 | 0,026*** |

DE: desviación estándar; EB: esófago de Barrett; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal. Los valores en negritas representan diferencias estadísticamente significativas.

* Control vs. adenocarcinoma (p = 0,077), control vs. EB (p = 0,104), EB vs. adenocarcinoma (p = 0,733)

** Control vs. adenocarcinoma (p = 0,001), control vs. EB (p = 0,088), EB vs. adenocarcinoma (p = 0,058)

*** Control vs. adenocarcinoma (p = 0,039), control vs. EB (p = 0,995), EB vs. adenocarcinoma (p = 0,029).

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de los pacientes con EB separados según tengan displasia (incluyendo bajo y alto grado) o no

| | Metaplasia intestinal n = 42 | Displasia n = 20 | p |
|---|--|--|--------------|
| Edad, años; media \pm DE | 59,67 \pm 11,98 | 62,7 \pm 11,43 | 0,070 |
| Sexo, H; n (%) | 33 (78,57) | 17 (85) | 0,549 |
| IMC, kg/m ² ; media \pm DE | 27,14 \pm 3,83 | 25,91 \pm 3,59 | 0,233 |
| Uso de IBP; n (%) | 35 (83,33) | 18 (90) | 0,486 |
| Diabetes; n (%) | 6 (14,29) | 2 (10) | 0,687 |
| Glucosa, mg/dL; media \pm DE | 92,38 \pm 36 | 90,05 \pm 44,59 | 0,826 |
| Síntomas de ERGE; n (%) | 20 (47,62) | 6 (30) | 0,295 |
| Hernia de hiato; n (%) | 18 (42,86) | 8 (40) | 0,685 |
| Praga C, cm; media \pm DE (rango) | 1,36 \pm 2,29 (0-9) | 3,35 \pm 3,67 (0-11) | 0,048 |
| Praga M, cm; media \pm DE (rango) | 3,37 \pm 2,72 (5-12) | 5,3 \pm 3,47 (1-12) | 0,032 |
| IGFBP-3 | 2160 \pm 557 | 2103 \pm 695 | 0,730 |
| IGF-1 | 136,24 \pm 68,38 | 134,10 \pm 62,62 | 0,906 |
| Ratio molar | 0,23 \pm 0,09 | 0,24 \pm 0,9 | 0,743 |
| Diferencia molar | 57,89 \pm 16,11 | 56,17 \pm 20,45 | 0,721 |

DE: desviación estándar; EB: esófago de Barrett; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; Praga C: extensión circunferencial; Praga M: extensión máxima. Los valores en negritas representan diferencias estadísticamente significativas.

y un paciente con DBG fue tratado con radiofrecuencia, quedando 54 pacientes que fueron sometidos a vigilancia endoscópica durante una mediana de 58,50 meses (12-113) y a los que se realizó una media de 4,2 \pm 2,3 endoscopias (2-10) (**fig. 2**), siendo los intervalos de seguimiento

adecuados en 42 de ellos (78%): en 27 de los 38 sin displasia (71%) y en 15 de los 16 con DBG (94%). Durante el seguimiento, 11 de ellos (20,4%) presentaron progresión a DBG (n = 8) o DAG/adenocarcinoma (n = 3), con una mediana de 30 meses (12-112). El número de pacientes por año de

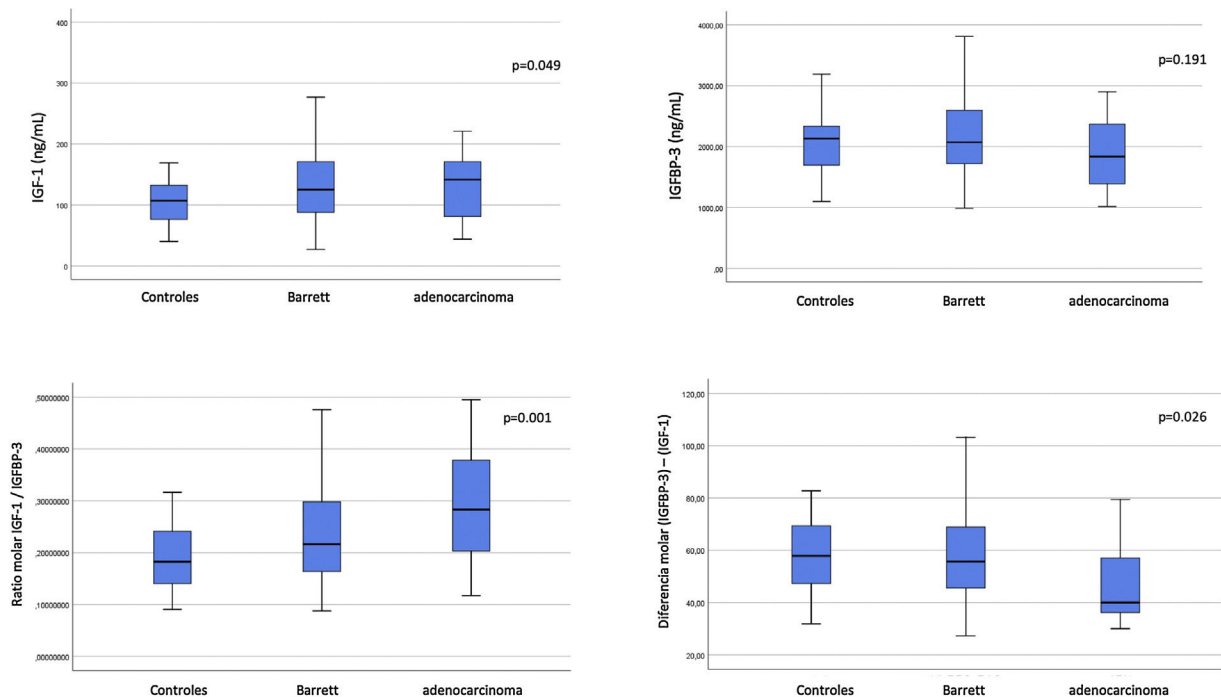


Figura 1 Niveles séricos de IGF-1, IGFBP-3, ratio molar IGF-1/IGFBP-3 y diferencia molar IGFBP-3-IGF-1 de los controles, pacientes con EB y adenocarcinoma.

IGF-1: control vs. adenocarcinoma ($p = 0,077$), control vs. EB ($p = 0,104$), EB vs. adenocarcinoma ($p = 0,733$)

Ratio molar: control vs. adenocarcinoma ($p = 0,001$), control vs. EB ($p = 0,088$), EB vs. adenocarcinoma ($p = 0,058$)

Diferencia molar: control vs adenocarcinoma ($p = 0,039$), control vs. EB ($p = 0,995$), EB vs. adenocarcinoma ($p = 0,029$).

seguimiento necesarios para detectar un adenocarcinoma fue de 270. En la [figura 2](#) se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

El único paciente que desarrolló un adenocarcinoma tenía una DBG persistente y se hacía endoscopias de seguimiento anuales por haber rechazado el tratamiento ablativo con radiofrecuencia. Se realizó una disección submucosa endoscópica y la histología final fue un pT1b con una afectación de la submucosa de 1.500 micras e invasión linfovascular, por lo que posteriormente fue operado. Las características de los pacientes con progresión se detallan en la [tabla 3](#). No hubo diferencias en los niveles de IGF-1, IGFBP-3, ratio molar IGF-1/IGFBP-3 y diferencia molar (IGFBP-3)-(IGF-1) entre los pacientes que progresaron y los que no. La edad, índice de masa corporal, glucosa y extensión del EB fueron también similares en los 2 grupos ([tabla 4](#)).

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que los pacientes con adenocarcinoma esofágico tienen una alteración del sistema IGF, apoyando la hipótesis de que estos biomarcadores asociados a la obesidad pueden contribuir al desarrollo de cáncer. Además, existe una tendencia a estar también alterados en el EB. Nuestros resultados son consistentes puesto que no solo el IGF-1 se encuentra elevado, sino también la ratio molar IGF-1/IGFBP-3, que es una medida indirecta de la cantidad de IGF-1 biodisponible, mientras que la proteína

ligando libre, representada por la diferencia molar (IGFBP-3)-(IGF-1), se encuentra disminuida.

La relación entre IGF-1 y EB ha sido demostrada en otros estudios. Greer et al.¹⁷ encontraron que niveles elevados (en el tercil superior) de IGF-1 se asociaban a un mayor riesgo de EB comparado con controles sometidos a una colonoscopia de cribado y que no tenían síntomas de ERGE (OR 4,05; IC 95%: 2,01-8,17) cuando los niveles séricos de IGF-1 se encontraban en el tercil más alto. Sin embargo, cuando compararon los niveles séricos de IGF-1 de pacientes con EB con pacientes con síntomas de reflujo pero sin EB, no encontraron diferencias entre ellos. Estos autores atribuyeron estos resultados a que los pacientes con EB y los que tenían síntomas de ERGE tenían similares índices de obesidad. En nuestro caso, casi un 45% de los pacientes en el grupo control presentaba síntomas de reflujo y tanto el índice de masa corporal como los niveles de glucosa y la prevalencia de diabetes fueron similares en ambos grupos y, aún así, los niveles séricos de IGF-1 tuvieron una tendencia a ser más elevados en el EB. Como todos nuestros casos tenían EB en el momento de la inclusión, no podemos saber si los niveles elevados de IGF-1 ya estaban presentes antes del inicio de la enfermedad.

Además de con el EB, también ha sido descrita la asociación entre los niveles de IGF-1 y cáncer en diferentes localizaciones^{14,16,23}. En un estudio que incluyó a 124 pacientes con cáncer de esófago (91 con adenocarcinoma y 33 con carcinoma escamoso esofágico), Doyle et al.²⁰ encontraron una asociación con el adenocarcinoma, pero no con el carcinoma escamoso. Además, en los pacientes con

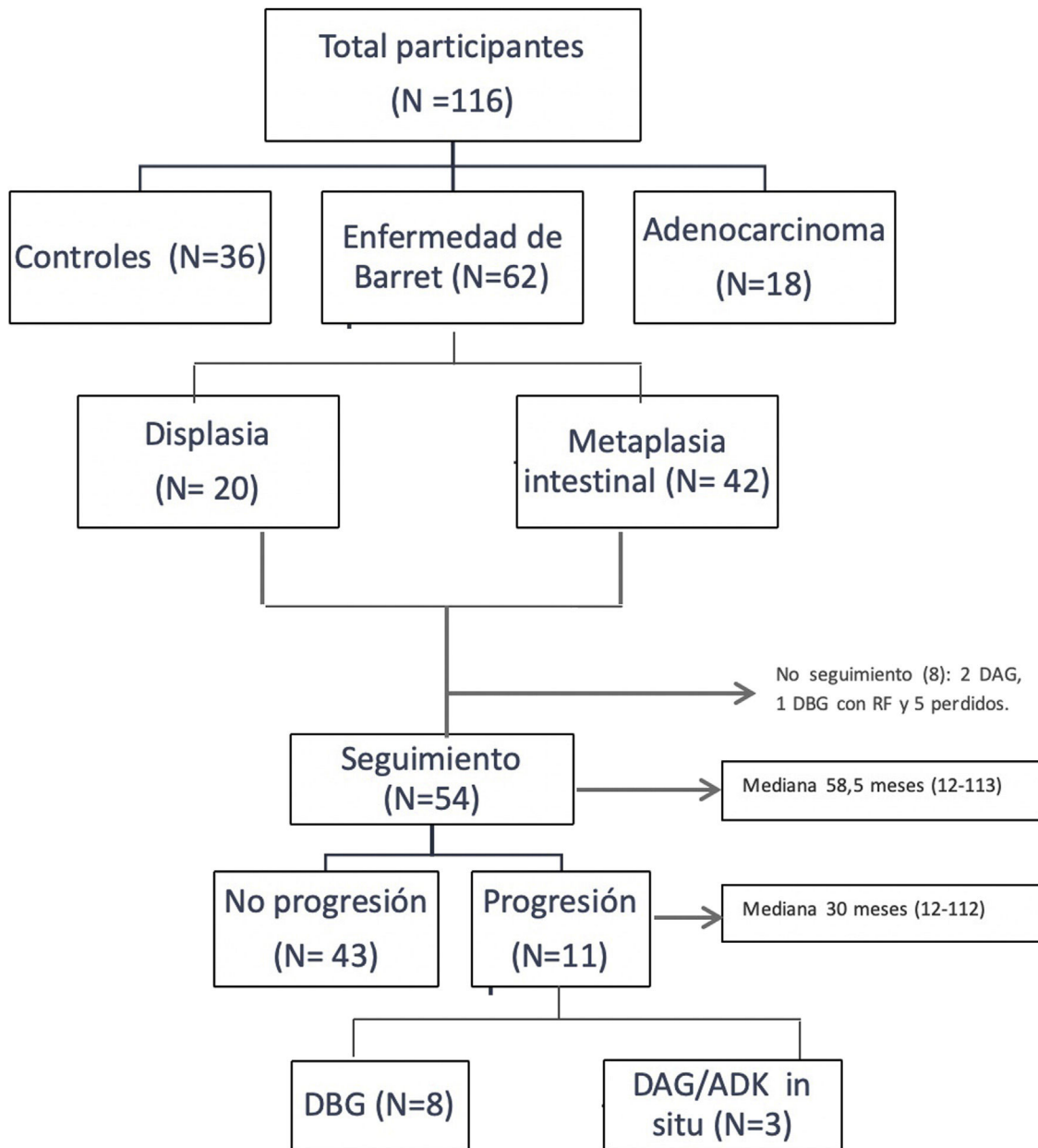


Figura 2 Diagrama de flujo del estudio.

adenocarcinoma, los niveles séricos de IGF-1 estaban más elevados en los pacientes obesos que presentaban un aumento del área grasa visceral, lo que apoya la teoría de que la obesidad aumenta el riesgo de adenocarcinoma. En nuestro caso, los pacientes con adenocarcinoma presentaron niveles más elevados de IGF-1 pero no mostraron diferencias con los otros grupos en cuanto al índice de masa corporal o glucemia. El aumento de expresión del IGF-1 también ha sido descrito a nivel de los tejidos tumorales. El receptor del IGF-1 se localiza a nivel celular y tiene propiedades mitogénicas y tumorigénicas, habiéndose descrito su implicación en la progresión neoplásica del EB²⁴.

En el subgrupo de pacientes con EB, no encontramos diferencias entre los que solo tenían metaplasia intestinal y los que ya presentaban algún grado de displasia. La secuencia

de los cambios histológicos en la progresión a malignidad del EB está bien establecida^{1,25}. La detección precoz de displasia es el objetivo por el cual los pacientes con EB son controlados periódicamente con endoscopia, obteniendo biopsias con la finalidad de detectar la transformación maligna en fases tratables. Sin embargo, la utilidad de las biopsias endoscópicas es limitada debido a que no son representativas de la totalidad de la extensión del EB^{26,27}. En los últimos años se ha avanzado en la búsqueda de biomarcadores para identificar posibles predictores de displasia y de progresión a malignidad. Un metaanálisis de 2017²⁸ incluyó 36 estudios que habían estudiado 16 biomarcadores inmunohistoquímicos e identificó una asociación entre la expresión aberrante de p53 y el riesgo de progresión a DAG y ADC con una OR de 3,18. La utilización de una combinación de p53

Tabla 3 Características de los 11 pacientes que presentaron progresión durante el seguimiento

| Casos | Praga | Basal | Seguimiento | IGFBP-3 | IGF-1 | Ratio molar | Diferencia molar | Tratamiento | Tiempo progresión (meses) |
|-------|-------|-------|-------------|---------|-------|-------------|------------------|-------------|---------------------------|
| 1 | C3M5 | DBG | DAG | 2,05 | 173 | 0,31 | 49,26 | RFA | 22 |
| 2 | COM1 | MI | DBG | 2,55 | 101 | 0,15 | 76,12 | No | 83 |
| 3 | C6M7 | MI | DBG | 1,73 | 89 | 0,19 | 48,98 | RFA | 12 |
| 4 | C4M7 | DBG | ADC | 1,89 | 110 | 0,22 | 51,85 | DSE | 112 |
| 5 | COM3 | MI | DBG | 2,19 | 101 | 0,17 | 63,52 | No | 13 |
| 6 | C3M4 | MI | DBG | 2,80 | 165 | 0,22 | 76,55 | RFA | 26 |
| 7 | C3M4 | MI | DAG | 2,68 | 137 | 0,19 | 75,99 | DSE | 93 |
| 8 | C3M7 | MI | DBG | 1,88 | 128 | 0,25 | 49,16 | No | 30 |
| 9 | C3M5 | MI | DBG | 1,82 | 95 | 0,19 | 51,35 | RFA | 49 |
| 10 | C9M10 | MI | DBG | 1,99 | 163 | 0,31 | 48,46 | RFA | 24 |
| 11 | C1M3 | MI | DBG | 2,33 | 208 | 0,33 | 54,51 | No | 62 |

ADC: adenocarcinoma; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; DSE: disección endoscópica; MI: metaplasia intestinal; RFA: radiofrecuencia.

Tabla 4 Estudio comparativo de los pacientes con EB que presentaron progresión durante el seguimiento y los que no progresaron

| | Progresión n = 11 | No progresión n = 43 | p |
|---|----------------------|-------------------------|-------|
| Edad, años; media \pm DE | 57,09 \pm 12,64 | 58,23 \pm 12,478 | 0,788 |
| Sexo, H; n (%) | 10 (90,9) | 35 (79,55) | 0,382 |
| IMC, kg/m ² ; media \pm DE | 26,27 \pm 4,88 | 27,38 \pm 3,23 | 0,365 |
| Diabetes (%) | 1 (9,09) | 7 (15,9) | 0,566 |
| Glucosa, mg/dL; media \pm DE | 85,55 \pm 31,8 | 91,88 \pm 39,09 | 0,622 |
| Hernia de hiato; n (%) | 7 (63,64) | 17 (53,13) | 0,511 |
| Praga C, cm; media \pm DE | 3 \pm 2,45 | 1,96 \pm 3,21 | 0,325 |
| Praga M, cm; media \pm DE | 4,90 \pm 2,43 | 3,95 \pm 3,44 | 0,392 |
| IGF-1 | 133,64 \pm 38,91 | 137,23 \pm 70,16 | 0,871 |
| IGFBP-3 | 2173,64 \pm 367,78 | 2153,16 \pm 677,22 | 0,894 |
| Ratio molar IGF-1/IGFBP-3 | 0,230 \pm 0,619 | 0,233 \pm 0,089 | 0,912 |
| Diferencia molar IGF-1/IGFBP-3 | 58,70 \pm 12,01 | 57,52 \pm 19,18 | 0,847 |

EB: esófago de Barrett; IMC: índice de masa corporal; Praga C: extensión circunferencial; Praga M: extensión máxima.

con otros predictores de progresión como el sexo, histología o extensión del EB, permitiría mejorar la estratificación del riesgo y detectar lesiones de forma precoz en los pacientes con mayor riesgo, reduciendo los costes asociados al seguimiento. En otro metaanálisis más reciente que incluyó 19 estudios¹⁹, se evaluó la asociación entre 13 biomarcadores serológicos inflamatorios y metabólicos relacionados con la obesidad y el riesgo de EB/adenocarcinoma. Al comparar los valores máximos con los mínimos, se encontró que el riesgo estaba aumentado con la leptina (OR, 1,68; IC 95%: 0,95-2,97) y la insulina (OR, 1,47; IC 95%: 1,06-2,00) para el EB y con la glucosa (OR, 1,12; IC 95%: 1,03-1,22), proteína C reactiva (OR, 2,06; IC 95%: 1,28-3,31), IL-6 (OR, 1,50; IC 95%: 1,03-2,19), y receptor 2 soluble del TNF (OR, 3,16; IC 95%: 1,76-5,65) para el adenocarcinoma. No encontraron ninguna asociación con el IGF-1 ni IGFBP-3.

En cuanto al riesgo de progresión de EB, el sistema IGF no tuvo valor pronóstico en nuestra serie. De forma parecida, Siahpush et al.¹⁸ demostraron que los niveles circulantes de IGF-1 e IGFBP-3 no eran predictores de desarrollo de

adenocarcinoma en 344 pacientes con EB seguidos una mediana de 5 años. En esta serie, 38 pacientes (11%) desarrollaron cáncer durante el seguimiento. Sin embargo, los pacientes con niveles de IGFBP-3 superiores a la mediana casi triplicaban el riesgo de tener aneuploidía, lo que indicaría un potencial papel del IGFBP-3 en las fases precoces de desarrollo de adenocarcinoma. Otros estudios epidemiológicos sobre la asociación de los niveles séricos de IGFBP-3 y riesgo de cáncer también han dado resultados no concluyentes, habiéndose atribuido a las diferencias en los métodos de análisis o a la medición de diferentes fracciones de la proteína¹⁹.

La extensión del EB se ha relacionado con el riesgo de progresión, de forma que los intervalos de seguimiento recomendados son más estrechos en los que tienen 3 cm o más⁵. La baja ocurrencia de progresión en nuestra serie podría explicar la ausencia de diferencias significativas entre los casos que progresaron y los que no. En cuanto a los intervalos de seguimiento, en nuestra serie el cumplimiento fue mejor en los pacientes con DBG que en los que no

presentaban displasia, siendo la tendencia general a acortar los intervalos. Esta práctica refleja el temor a la progresión a cáncer de los pacientes y de sus médicos y refuerza la necesidad de encontrar marcadores que permitan identificar los pacientes con riesgo real para poder evitar o espaciar el seguimiento en aquellos que no tienen riesgo.

Pero la asociación del sistema IGF-1 y el EB no solo tiene un papel en el diagnóstico, sino que también abre algunas opciones terapéuticas nuevas. Dado que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son mediadores de la carcinogénesis a través del sistema del IGF y tienen efectos proliferativos sobre las células esofágicas, los cambios dietéticos basados en una restricción de calorías y proteínas han demostrado reducir el riesgo de cáncer en modelos experimentales con roedores²⁹. Fontana et al. observaron un efecto beneficioso de una dieta baja en proteínas administrada durante 2 años sobre los mediadores inflamatorios con una reducción de los niveles de glucosa, IGF-1 y ratio molar IGF-1/IGFBP-3 en pacientes con EB y obesidad³⁰.

Entre las fortalezas de este estudio destaca que es un estudio prospectivo con 3 poblaciones bien caracterizadas. El seguimiento endoscópico de los pacientes con EB se realizó dentro de un programa específico por endoscopistas expertos y los análisis histológicos fueron llevados a cabo por un patólogo experto en patología gastrointestinal. Intentamos eliminar la posibilidad de tener un cáncer oculto de otro órgano con la determinación de varios marcadores tumorales. Aunque algunos pacientes presentaban ligeras elevaciones de algunos marcadores tumorales, ninguno de ellos presentaba un cáncer ni lo desarrolló en los siguientes años. Además, todas las extracciones de sangre se realizaron en condiciones similares y las mediciones con la técnica de ELISA se hicieron juntas el mismo día para minimizar las posibles variaciones en la forma de hacer la técnica.

Este estudio tiene las siguientes limitaciones. Primero, el número de pacientes es pequeño y, aunque el seguimiento es largo, el número de casos con progresión es también bajo. Segundo, el grupo control incluyó pacientes con ERGE y no se realizaron biopsias de las líneas Z normales de forma sistemática, por lo que no podemos descartar la presencia de metaplasia intestinal en algunos casos. Ello podría explicar que no encontráramos diferencias en los niveles de IGFBP-3.

En resumen, los pacientes con EB y adenocarcinoma de esófago presentan cambios en el sistema IGF aunque no existen diferencias entre los diferentes grados histológicos del EB, ni los niveles se correlacionan con la progresión del EB. Nuestros hallazgos confirman la asociación del sistema IGF y el adenocarcinoma de esófago pero ponen en duda el potencial papel del sistema IGF como biomarcador de progresión neoplásica en los pacientes con EB.

Financiación

Fundación Mutua Madrileña AP100262012, Programa CERCA (Centres de Recerca de Catalunya) de la Generalitat de Catalunya

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de interés

Bibliografía

- Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:566–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.03.001>.
- Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low grade dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:897–909, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.009>.
- Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low- and high risk patient subsets. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1669–76, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02196.x>.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: An updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:559–87, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>.
- Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017;49:191–8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-122140>.
- Nguyen TH, Thrift AP, Rugge M, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's esophagus and performance of societal screening guidelines in an unreferred primary care population of U.S. veterans. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:409–19.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.032>.
- Rodríguez-D'Jesús A, Gordillo J, Uchima H, Araujo I, Saperas E, Elizalde I, et al. Prevalencia y características epidemiológicas del EB en la provincia de Barcelona. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:397–401, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.01.013>.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavito W, Lucchini F, Bertuccio P, et al. Trends in esophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2008;122:1118–29, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23232>.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;1:1893–907, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:579–91, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1408>.
- Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:150–5, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/90.2.150>.
- Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Söderberg S, Olsson T, et al. Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGF-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12:309–15, <http://dx.doi.org/10.1097/00008469-200308000-00011>.
- Renahan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: The role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:328–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2006.08.006>.
- Palmqvist R, Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, et al. Plasma insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: A prospective study in Northern Sweden. *Int J Cancer*. 2003;107:89–93, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.11362>.
- Liu YC, Leu CM, Wong FH, Fong WS, Chen SC, Chang C, et al. Autocrine stimulation by insulin like growth factor I is involved in the growth, tumorigenicity and chemoresistance of human esophageal carcinoma cells. *J Biomed Sci*. 2002;9:665–74, <http://dx.doi.org/10.1159/000067282>.

16. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363:1346–53, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3).
17. Greer KB, Thompson CL, Brenner L, Bednarchik B, Dawson D, Willis J, et al. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2012;61:665–72, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300641>.
18. Siahpush SH, Vaughan TL, Lampe JN, Freeman R, Lewis S, Odze RD, et al. Longitudinal study of insulin-like growth factor, insulin-like growth factor binding protein-3, and their polymorphisms: Risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:2387–95, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0986>.
19. Xie SH, Rabbani S, Ness-Jensen E, Lagergren J. Circulating levels of inflammatory and metabolic biomarkers and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett esophagus: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29:2109–18, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0572>.
20. Doyle SL, Donohoe CL, Finn SP, Howard JM, Lithander FE, Reynolds JV, et al. IGF-1 and its receptor in esophageal cancer: Association with adenocarcinoma and visceral obesity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:196–204, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.417>.
21. Greer KB, Kresak A, Bednarchik B, Dawson D, Li L, Chak A, et al. Insulin/insulin-like growth factor-1 pathway in Barrett's carcinogenesis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e31, <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2013.2>.
22. Friedrich N, Wolthers OD, Arafat AM, Emeny RT, Spranger J, Roswall J, et al. Age- and sex-specific reference intervals across life span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I to IGFBP-3 ratio measured by new automated chemiluminescence assays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1675–86, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3060>.
23. Dighe SG, Chen J, Yan L, He Q, Gharahkhani P, Onstad L, et al. Germline variation in the insulin-like growth factor pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2021;42:369–77, <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgaa132>.
24. Iravani S, Zhang HQ, Yuan ZQ, Cheng JQ, Karl RC, Jove R, et al. Modification of insulin-like growth factor 1 receptor, c-Src, and Bcl-XL protein expression during the progression of Barrett's neoplasia. *Human pathology*. 2003;34:975–82, [http://dx.doi.org/10.1053/s0046-8177\(03\)00354-x](http://dx.doi.org/10.1053/s0046-8177(03)00354-x).
25. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: Results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1049–57, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr203>.
26. Wang A, Mattek NC, Corless CL, Lieberman DA, Eisen GM. The value of traditional upper endoscopy as a diagnostic test for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:859–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.02.064>.
27. Rodríguez-D'Jesús A, Córdova H, Elizalde JI, Cuatrecasas M, Saperas E, Llach J, et al. Usefulness of endoscopic biopsy in Barrett's esophagus. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:103–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.032>.
28. Janmaat VT, van Olphen SH, Biermann KE, Looijenga LHJ, Bruno MB, Spaander MCW. Use of immunohistochemical biomarkers as independent predictor of neoplastic progression in Barrett's oesophagus surveillance: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186305, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186305>.
29. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 2007;297:987–94, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.9.986>.
30. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008;7:681–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x>.